Münster 1935 No 45 Phil DiSS

CHEMIE

Die katalytische Wirksamkeit von Imidazol-Para-hämatinen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Walter Rottig

aus Hagen i. W.

1935

Gutenberg-Druckerei, Münster (Westf.), Rosenplatz 10

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 7. 1934.

Dekan: Herr Prof. Dr. Baumstark.

Referent: Herr Prof. Dr. Langenbeck.

Korreferent: Herr Geheimrat Prof. Dr. Schenck.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meiner lieben Mutter.

Inhaltsübersicht.

Seite

Peroxydatische Wirksamkeit der Imidazol-Hämine 5

Katalatische Wirksamkeit 15

Konstitution des 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazols . . 17

Konstitution der übrigen neuen Imidazolderivate . 18

Zusammenfassung 20

Beschreibung der Versuche 21

Die Darstellung der neuen Imidazolderivate . . . 23

Theoretischer Teil.

Ueber die peroxydatische Wirksamkeit.

Die Synthese von Fermentmodellen hat sich bei der Konstitutionsaufklärung der Fermente selbst als sehr nutzbringend erwiesen. Wenn es auch bisher noch nicht gelang, Fermente synthetisch darzustellen, so konnte doch durch Modellreaktionen häufig ein Einblick in den möglichen Aufbau dieser komplizierten chemischen Stoffe erhalten werden. So konnte u. a. W. Langenbeck[1]) zeigen, daß die aktive Gruppe der Carboxylase mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Aminogruppe ist. Auch die bekannten Arbeiten Warburgs über das Atmungsferment fußten auf derselben Grundlage. Dieser kurze Hinweis dürfte genügend die Wichtigkeit der Synthese von fermentähnlichen Modellen kennzeichnen.

Liebig war wohl der erste, der bei seinen Arbeiten eine fermentähnliche Katalyse beobachtete. Er fand, daß Dicyan bei Gegenwart von Acetaldehyd glatt zu Oxamid hydratisiert wurde. Kurze Zeit darauf entdeckte der holländische Arzt van Deen die peroxydatische Wirksamkeit des Blutfarbstoffs, die ja bekanntlich in einer Aktivierung peroxydisch (—0—0—) gebundenen Sauerstoffs besteht.

Neben anderen war es hauptsächlich Willstätter,[2]) der die Peroxydase einer eingehenden Untersuchung unterzog. Seine Arbeiten waren im wesentlichen darauf gerichtet, das pflanzliche Enzym möglichst weitgehend zu reinigen. Es gelang ihm, Peroxydasepräparate darzustellen, die mit einer Purpurogallinzahl von 3400 wohl bis heute die wirksamsten geblieben sind. Daneben untersuchte er auch die peroxydische Wirkung des Oxyhämoglobins (HbO_2) und fand keine prinzipiellen Unterschiede in der Wirkung auf Pyrogallol als Substrat, wenn auch die Wirksamkeit des letzteren um mehrere Zehnerpotenzen geringer war als diejenige der Peroxydase. Kuhn und Brann[3])

[1]) W. Langenbeck, Ztschr. f. angew. Chemie, 45, S. 97, 1932.
[2]) R. Willstätter und A. Stoll, A. 416, S. 21 (1918).
[3]) R. Kuhn und L. Brann, B. 59, I, S. 2370 (1926).

konnten dann zeigen, daß chemische Veränderungen im Bau des Moleküls von Hämoglobin große Aenderungen der katalytischen Wirksamkeit hervorriefen. So hat eine Abspaltung des Globinrestes unter Bildung von Hämin starke Verminderung der Peroxydasewirkung zur Folge, wenn man Lösungen mit demselben Fe-Gehalt mit einander vergleicht. Gleichzeitig tritt dabei eine Katalasewirkung auf, was umso mehr auffällt, als Oxyhämoglobin katalatisch völlig unwirksam ist. Damit ist also bewiesen, daß der Globinrest dem Blutfarbstoff eine besondere peroxydatische Spezifität zuweist.

Trotz aller dieser Ergebnisse schien ein Häminkomplex als wichtiger Bestandteil der Peroxydase lange Zeit unsicher, da Willstätter und Pollinger[4]) bei fortschreitender Reinigung pflanzlicher Peroxydasepräparate zunächst wohl eine der Wirksamkeit annähernd parallele Zunahme des Eisengehaltes beobachteten, bei ihren bestgereinigten Präparaten jedoch wieder eine Abnahme des Fe-Gehaltes feststellten. Sie schlossen daraus, daß das Eisen für die Peroxydase belanglos sei. Damit war die Frage nach einem Porphyrin-Eisenkomplex als Bestandteil der Peroxydase scheinbar negativ beantwortet. Erst Kuhn[5]) und Mitarbeiter stellten die Identität des mittels Natriumhyposulfit in Gegenwart von Pyridin und Alkali, aus pflanzlichen Peroxydasepräparaten, hergestellten Hämochromogenspektrums mit dem eines unter denselben Bedingungen durch Reduktion von kristallisiertem Hämin hergestellten Absorptionsspektrums fest. Sie konnten sogar auf spektrophotometrischem Wege durch Vergleichen der Bandenhöhen des Absorptionsspektrums einer reduzierten Peroxydaselösung und einer reduzierten Häminlösung, unter Berücksichtigung des Trockengehaltes der Peroxydaselösungen, den möglicherweise ähnlich dem Hämin gebundenen Teil des Eisens, den sog. „Hämingehalt" der Peroxydase berechnen. Sie fanden für das beste Präparat (P. Z. 3400) so einen „Hämingehalt" von 0,105 %, entsprechend einem Gehalt an „Hämineisen" von 0,009 %. Dies war nur $^1/_7$ der Eisenmenge, die Willstätter und Pollinger bei Präparaten annähernd glei-

[4]) R. Willstätter und A. Pollinger, A. 430 S. 269 ff. (1923).
[5]) R. Kuhn, D. B. Hand und M. Florkin, Ztschr. f. phys. Chemie, 201, S. 255 ff. (1931).

chen Reinheitsgrades gefunden hatten. (0,064% Fe; P. Z. 3070). Der größte Teil des von Willstätter und Mitarbeitern gefundenen Eisens stammte also noch aus Verunreinigungen und kam der Peroxydase garnicht zu. Mit den Befunden von K u h n war aber ein Häminkomplex als Bestandteil der Peroxydase endgültig bewiesen.

In der spektroskopischen Methode stand nun ein sehr brauchbares Mittel zur Verfügung, die Absorptionsspektren von Verbindungen organischer Basen mit Hämin mit demjenigen einer alkalischen Methämoglobinlösung zu vergleichen. Aus der Lage und Stärke der Banden konnten dann Schlüsse auf die Affinität der betreffenden Base zu dem Hämin gezogen werden. Verschiedene Basen wurden darauf hin geprüft. [6]) So gaben u. a. das 4(5)-Methylimidazol und das Imidazol mit verdünnten Häminlösungen ein dem oben erwähnten fast gleiches Absorptionsspektrum.

Ferner gelang es, [7]), schön kristallisierte Additionsprodukte von Imidazol und 4(5)-Methylimidazol mit Hämatin herzustellen, deren Absorptionsbanden in alkalischer Lösung denen des Methämoglobins sehr nahe lagen. Schließlich wurde bei Messungen [8]) gefunden, daß der Zusatz von Imidazol und 4(5)-Methylimidazol zu Hämin sowohl dessen peroxydatische als auch katalatische Wirksamkeit erheblich steigert. All dies gab Veranlassung zu versuchen, durch Verknüpfung des Imidazolkernes mit aktivierenden Gruppen eine Steigerung der Aktivität zu erzielen.

Die Meßmethode der Peroxydasewirkung war im wesentlichen die gleiche wie bei W i l l s t ä t t e r und S t o l l. [9]) Als Substrat wurde Pyrogallol verwendet.

Für die Ausarbeitung der Methode war es ein wichtiger Gesichtspunkt, daß die Bildung der Parahämatine eine Zeitreaktion ist, [10]) die in verdünnter Lösung sehr langsam verlaufen kann. Deshalb ist es am besten, wenn man die wahre Aktivität der

[6]) W. Langenbeck, Naturwiss. 20, 124, (1932).
[7]) W. Langenbeck, B. 65, I. S. 842 (1932).
[8]) Ausgeführt von R. Hutschenreuter, siehe W. Langenbeck, R. Hutschenreuter u. W. Rottig, B. 65, II. 1750.
[9]) R. Willstätter u. A. Stoll. l. c.
[10]) W. Langenbeck, B. 65, I. 843 (1932).

Imidazol-hämine messen will, Hämin und Base in verhältnismäßig konzentrierter Lösung zusammenzubringen, und diese Mischung als Katalysator zur Substratlösung zu geben. Dem stand aber häufig die große Schwierigkeit gegenüber, daß viele der zu messenden Substanzen in Wasser schwer löslich waren. Deshalb mußte wiederholt eine erheblich größere Wassermenge als bei der im experimentellen Teil angegebenen Beschreibung der Meßmethode angewandt werden, um überhaupt die vorgeschriebene Menge des betreffenden Stoffes in Lösung zu bringen. Dabei ist man dann nicht sicher, ob die Base sich mit dem Hämin vollständig vereinigt hat, wodurch natürlich die peroxydatische Aktivität verringert würde. Deshalb ist z. B. die Messung des 4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-imidazols, zu dessen Lösung außer 1,01 ccm Natronlauge (ungefähr 1 normal) und 0,25 ccm Häminlösung noch 18,74 ccm Wasser benötigt wurden, sicher nicht vollständig korrekt. Auch bei einigen Aminoverbindungen mußte eine größere Menge Wasser zur Lösung angewandt werden. In Anbetracht der großen Schwierigkeit bot dieser Kompromiß aber die einzige Möglichkeit, einen ungefähren Einblick in die Aktivität der betreffenden Substanz zu erhalten.

Außer derjenigen von Imidazol wurde noch die Peroxydasewirkung einiger anderer stickstoffhaltiger organischer Basen gemessen. Vgl. dazu Tabelle 1.

Tab. 1.

Peroxydase-Wirkung auf Pyrogallol (mg Purpurogallin)

Hämin ohne Base [11])	0,04	1, 2, 4-Triazol	0,28
Pyrimidin	0,19	Pyrazol	0,31
Imidazol	0,50		

Pyrimidin wurde nach Gabriel[12]) aus Trichlorpyrimidin durch Reduktion mit Zinkstaub dargestellt; 1, 2, 4-Triazol nach der im Vanino [13]) angegebenen Vorschrift aus Hydrazinchlorhydrat und Ammoniumformiat. Zur Reinigung wurde im Vakuum destilliert, Siedepunkt des 1, 2, 4-Triazols bei 155 ° (20 mm). Die Herstellung

[11]) Gemessen von R. Hutschenreuter: B. 65, II. 1751, (1932).
[12]) S. Gabriel, B. 33, S. 3667 (1900).
[13]) L. Vanino, Organ. Teil. S. 738 (Pellizari: Gazz. Chim. ital. 24, II. 222.

von Pyrazol erfolgte nach Curtius und Wirsing[14]) aus Akrolëin und Hydrazinhydrat über die Zwischenstufe des Pyrazolins, welches dann mit Brom in Chloroform zu Pyrazol oxydiert wurde.

Man sieht aus obiger Tabelle sofort, daß Imidazol die stärkste aktivierende Wirkung auf Hämin besitzt, sie beträgt das 12,5-fache. Demgegenüber aktiviert Pyrimidin auf das 5-, 1, 2, 4-Triazol auf das 7- und Pyrazol auf das 8-fache. Bemerkenswert ist die Verringerung der Aktivität des Pyrimidins gegenüber dem Imidazol, das doch ganz ähnlich wie das Imidazol gebaut ist und nur eine Methingruppe mehr enthält. Der Grund ist wahrscheinlich der, daß das Pyrimidin keine Imid-Gruppe besitzt, der scheinbar bei der Aktivierung eine besondere Funktion zukommt. Auch das Pyridin[15]) zeigt nur eine geringe Steigerung der peroxydatischen Wirksamkeit auf das 5-fache. Auf diese eigenartige Erscheinung wird unten noch näher eingegangen werden. In der Folge wurden einige Derivate des Imidazols auf ihre Aktivität hin untersucht. Zugleich sollte Aufschluß darüber gewonnen werden, in welcher Stellung am besten eine Substitution zu erfolgen hätte, und wie die aktivierenden Gruppen beschaffen sein müßten.

Tabelle 2.

4-(p-Amino-phenyl)-5-amino-imidazol[16])	0,10
4(5)-(o-Amino-phenyl)-imidazol[16])	0,11
4,5-Dimethyl-imidazol[16])	0,14
4(5)-(p-Amino-phenyl)-imidazol[16])	0,23
2, 4, 5-Trimethyl-imidazol[17])	0,27
4(5)-Methyl-imidazol	0,28
2-Methyl-imidazol	0,36
4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)imidazol[16])	0,55

Die obigen Substanzen, die ja mit einer Ausnahme alle bekannt waren, wurden nach den Angaben der Literatur darge-

[14]) Th. Curtius und F. Wirsing, Journ. für prakt. Chemie, 50. S. 538, (1894).
[15]) Gemessen von R. Hutschenreuter, l. c.
[16]) siehe Experimenteller Teil.
[17]) H. v. Pechmann, B. 21, I. S. 1414 (1888).

stellt. Lediglich die 4(5)-Phenyl-imidazol-sulfosäure, deren Natriumsalz gemessen wurde, war eine neue Substanz. — Ihre Herstellung ist im Exp. Teil genauer beschrieben. — Die Aminoverbindungen wurden, abweichend von der von Balaban und King[18]) beschriebenen Methode (Reduktion mittels $SnCl_2$), durch katalytisches Hydrieren der entsprechenden Nitroverbindungen mit 2%iger Pd-Tierkohle erhalten. Interessant war die Feststellung, daß die Hydrierdauer bei gleicher Substanz- und Katalysatormenge für das 4(5)-(p-Amino-phenyl)-imidazol 2 Stunden, für die entsprechende o-Verbindung dagegen 18—20 Stunden betrug. Bei der o-Verbindung gelingt also die Anlagerung von Wasserstoff — wahrscheinlich aus Gründen sterischer Hinderung — schwieriger. Für die Messungen wurden jeweils die Chlorhydrate verwendet, aus denen durch Zugeben der äquivalenten Menge Natronlauge die Basen in Freiheit gesetzt wurden.

Die Tabelle ist in verschiedener Hinsicht bemerkenswert. Zunächst kann wohl gesagt werden, daß eine aromatische Aminogruppe als aktivierende Gruppe nicht in Frage kommt, da die Aminoverbindungen stets die geringste Aktivität zeigten. (Vgl. auch Tab. 3.) Dann war die Feststellung wesentlich, daß ein ortho-ständiger Substituent im Phenylkern des 4(5)-Phenyl-imidazols weniger aktivierend wirkte, als ein para-ständiger. Ferner sieht man, daß eine Ersetzung sowohl der 4- als auch 5-Stellung im Imidazolkern stets eine Schwächung der Aktivität gegenüber der einfachen 4 (5)-Stellung zur Folge hat.

Am bemerkenswertesten aber war wohl die Tatsache, daß das 4(5)-Phenyl-imidazol noch stärker wirkte als das Imidazol selbst und daß damit zum ersten Male eine einfache Base gefunden worden war, die dem Hämin peroxydatische Spezifität verleiht, in Analogie zu dem allerdings hochmolekularen streng spezifisch wirkenden Globin im Hämoglobin. Denn die katalatische Aktivität erfährt durch sie keine Steigerung, während die peroxydatische Wirkung auf das 14-fache gegenüber dem Hämin ohne Base ansteigt. Im Gegensatz dazu aktiviert Imidazol die Hämin-Katalase auf den 4-fachen, die-Peroxydase auf den 12,5-fachen

[18]) I. E. Balaban u. H. King, Journ. chem. Soc. London. 127, II. 2701. (1925).

Wert. Also schien ein Phenylrest in 4(5)-Stellung diese besondere Spezifität zu bedingen.

Es ist übrigens nicht ausgeschlossen, daß eine geeignete Substitution in 2-Stellung ebenfalls eine Erhöhung der Aktivität hervorruft. Denn das 2-Methyl-imidazol ist etwas stärker peroxydatisch wirksam als das 4(5)-Methyl-imidazol und auch das 2, 4, 5-Trimethyl-imidazol zeigt gegenüber dem 4,5-Dimethyl-imidazol einen erheblichen Anstieg der Aktivität. Darüber werden spätere Untersuchungen vielleicht einmal Klarheit schaffen.

Die nächste Aufgabe war nun, unter Beibehaltung des 4(5)-Phenyl-imidazolsystems durch Einführung aktivierender Gruppen die peroxydatische Wirksamkeit noch weiter zu steigern.

Mit der Einführung einer Hydroxylgruppe in den Phenylrest hofften wir, diese Erhöhung der Aktivität zu erhalten. Auf dem Wege über das 2,5-Dibrom-4-phenyl-imidazol, durch Nitrieren desselben, Reduktion der Nitrogruppe zum Amin, nachfolgendes Diazotieren und Abspalten der beiden Bromatome durch katalytisches Hydrieren versuchten wir zum Ziele zu gelangen. Da aber alle Versuche einer Nitrierung der Bromverbindung negativ verliefen — es trat dabei eine Zerstörung des Imidazolkernes ein — wurde schließlich eine Kalischmelze der 4(5)-Phenyl-imidazol-sulfosäure als die beste Methode zur Einführung einer OH-Gruppe gefunden. Leider war die neue Verbindung im Wasser sehr schwer löslich, sodaß eine Peroxydase-Messung derselben ausgeschlossen war. Nun wurden neben der Hydroxyl-Gruppe noch weitere anorganische Gruppen in den Phenylrest eingeführt — Nitrogruppen, Chlor- und Bromatome, Sulfogruppen usw. — aber mit einigen Ausnahmen waren alle erhaltenen neuen Stoffe in Wasser sehr schwer löslich und damit eine Prüfung ihrer peroxydatischen Wirksamkeit ausgeschlossen. Folgende Substanzen konnten gemessen werden:

Tabelle 3

4(5)-(1-Oxy-2,6-diamino-phenyl)-imidazol	0,10
4(5)-(1-Oxy-2,6-dibrom-phenyl)-imidazol	0,15
4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol-disulfosäure	0,34
4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-imidazol	0,35

Die beiden letzten Verbindungen, beides starke Säuren, wurden durch Zugeben der berechneten Menge 1-norm. Natronlauge in die Neutralsalze überführt und als solche gemessen. Die Diamino- und Dibrom-Verbindung wurden als Chlorhydrate isoliert und mit der äquivalenten Menge Natronlauge daraus die Base in Freiheit gesetzt. Die freie Diaminoverbindung ist in wässriger Lösung noch relativ beständig. Wie die Tabelle zeigt, ist die Aktivität in allen Fällen gegenüber der 4(5)-Phenyl-imidazol-sulfosäure gesunken. Deshalb wurde nun versucht, durch Einführung organischer Gruppen in den Benzolkern des 4(5)-Phenyl-imidazols dessen peroxydatische Aktivität zu erhöhen.

Die Messung folgender neu dargestellter Substanzen, alles Derivate des 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazols, war aus Gründen zu geringer Löslichkeit unmöglich: Der 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazolmonosulfosäure, des Acetyl- und Benzoyl-Derivates des 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazols und, wie schon erwähnt, das 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol selbst.

Als nächste Aufgabe wurde die Darstellung der α- und β-Naphtyl-imidazole in Angriff genommen, von deren Häminverbindungen wir eine Steigerung der peroxydatischen Aktivität erwarteten. Leider gelang es nicht, diese beiden Verbindungen zu erhalten. Schon die Merkaptane zeigten sich sehr empfindlich, so wurden beim Eindampfen des ω-Amino-α- und -β-methyl-naphtylketons mit Rhodankali auf dem Wasserbade nur verharzte Produkte erhalten. Erst durch Eindampfen im Vakuum gelang es, reine Substanzen herzustellen, die aber bei der Behandlung mit heißer verdünnter Salpetersäure oder Eisen-III-chlorid zerstört wurden.

Nun wurde versucht, eine p-ständige Methoxygruppe in das 4(5)-Phenyl-imidazol einzuführen. Es gelang auch, nach verschiedenen vergeblichen Versuchen, die Verbindung als Pikrat und Chlorhydrat zu isolieren; die freie Base konnte aus Mangel an Material nicht erhalten werden, sie scheint in Wasser jedoch erheblich leichter löslich zu sein als das 4(5)-Phenyl-imidazol selbst. Denn bei der Messung ihrer peroxydatischen Wirksamkeit, zu der aus dem Chlorhydrat durch Zugeben der äquivalenten Menge Natronlauge die freie Base dargestellt wurde, fiel wohl ein kleiner Teil als gelblich-bräunlich gefärbter Niederschlag aus,

konnte aber durch Zugeben von wenig Wasser wieder in Lösung gebracht werden. — Ferner wurde noch das Pilokarpidin auf seine Aktivität hin geprüft. Es lag als Nitrat vor und wurde ebenfalls durch Zugeben der berechneten Menge Natronlauge in wässriger Lösung frei dargestellt.

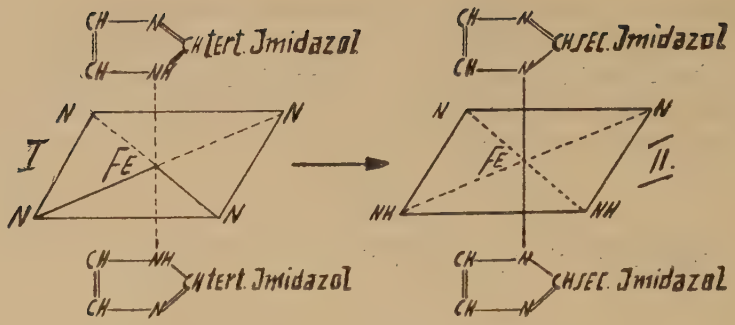
Tabelle 4.

4(5)-(p-Methoxy-phenyl)-imidazol	0,61
Pilokarpidin	0,66

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich, ist es tatsächlich gelungen, durch Einführung einer p-ständigen Methoxygruppe in den Benzolkern eine Steigerung der Peroxydase-Wirkung gegenüber der 4(5)-Phenyl-imidazol-sulfosäure um gut 10% zu erzielen, wobei die Tatsache sehr wichtig ist, daß die peroxydatische Spezifität erhalten geblieben ist. Denn wie aus den, bei den Katalase-Messungen angegebenen, Tabellen ersichtlich, ist keine Steigerung der katalatischen Aktivität eingetreten, im Gegenteil, man könnte fast sagen: eine Hemmung. Damit ist also der Beweis erbracht, daß es möglich ist, durch Einführung geeigneter Substituenten eine Vergrößerung der peroxydatischen Wirksamkeit unter Beibehaltung der Spezifität zu erreichen. Ob und in welcher Weise eine weitere Steigerung der Aktivität möglich ist, muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Ueberraschend für uns war die große peroxydatische Wirkung des Pilokarpidins. Wodurch sie bedingt ist, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Möglicherweise wirkt der Laktonring ähnlich aktivierend, wie der Benzolring im 4(5)-Phenyl-imidazol. Weit interessanter war jedoch die Feststellung, daß der Imidgruppe im Imidazolkern eine Sonderstellung zukommt. Bei Besetzung der 1-Stellung durch einen Substituenten zeigt die Aktivität stets eine starke Abnahme, so ist das Verhältnis von Pilokarpidin zu Pilokarpin [19]) 0,66 zu 0,15 und die entsprechenden Zahlen für 2-Methyl-imidazol und 1-Aethyl-2-Methyl-imidazol [19]) betragen 0,36 und 0,14, ausgedrückt jeweils in mg-Purpurogallin. Wir versuchen diese katalytischen Erscheinungen durch folgende Formel der Imidazol-hämatine zu erklären:

[19]) Gemessen von R. Hutschenreuter l c.



Seiner Zeit hatte W. Langenbeck [20]) nämlich festgestellt, daß seine kristallisierten „Para-Hämatine" stets 2 Mol. Imidazol auf 1 Mol. Hämin enthielten. Nach Formel I werden 2 Mol. Imidazol also durch Nebenvalenzen zunächst locker an das Hämin gebunden. Darauf tritt Wanderung der H-Atome von der Imidgruppe des Imidazols an die beiden sekundären Stickstoffatome des Häminkomplexes ein, unter gleichzeitiger direkter Bindung des Imidazols an das Eisen. Der Porphyrinkern haftet also jetzt nur noch durch 4 Nebenvalenzen am Eisen. Tertiäre Imidazole sind zu einer solchen Umlagerung natürlich nicht fähig. Selbstverständlich ist diese These noch unbewiesen, aber sie gibt immerhin eine mögliche Deutung sowohl des katalytisch verschiedenen Verhaltens der sekundären und tertiären Imidazole als auch der Tatsache, daß das Spektrum der tertiären Imidazolhämatine ganz verschieden von dem der sekundären ist. [20])

Einen wichtigen Anhaltspunkt, um ohne Messung schon ein ungefähres Bild über die Wirksamkeit einer Base zu bekommen, bot die Tatsache, daß beim Zusammengeben von Hämin- und Basenlösung jedes Mal ein charakteristischer Farbton auftrat, der oft parallel zur Aktivität ging. Die Farbe des Hämins in sekundärem Natriumphosphat ist ein stark bräunliches Rot, in dünner Schicht mit einem Stich ins Grüne. Es konnte nun festgestellt werden, — die zu messenden Substanzen dürfen natürlich keine Eigenfarbe besitzen — daß die am stärksten wirksamen Stoffe, also z. B. Pilokarpidin und 4(5)-Phenyl-imidazolsulfosäure eine deutlich sichtbare Verschiebung des Farbtones

[20]) W. Langenbeck, B. 65, I. 842 ff.

nach rot hervorriefen, während das wenig aktive Pyrimidin nach dem Zugeben zu der Häminlösung einen fast grünen Farbton hervorrief. Jedenfalls konnte mit ziemlicher Sicherheit aus der Farbe der Hämin-Basenlösung schon auf die Affinität der zu messenden Stoffe zu dem Hämin geschlossen werden.

Katalatische Wirksamkeit.

Der erste der die katalatische Aktivität des Hämins beobachtete, war, wie schon erwähnt, K u h n.[21]) Doch der Nachweis, daß das Hämin (oder ein demselben sehr ähnlich gebauter Porphyrin-Eisenkomplex) einen wichtigen Bestandteil der tierischen Katalase darstellt, gelang erst Z e i l e und Mitarbeitern.[22]) Sie konnten einwandfrei, sowohl auf spektroskopischem Wege als auch durch das konstant bleibende Verhältnis der enzymatischen Wirksamkeit zur Konzentration des porphyringebundenen Eisens, feststellen, daß ein Häminkomplex in der Katalase vorhanden ist.

Es wurde daher auch neben der peroxydatischen Wirksamkeit der Imidazol-hämine ihre Fähigkeit, die Zersetzung von Wasserstoffsuperoxyd zu aktivieren, untersucht. Allerdings lag als Ausgangspunkt kein bestimmter Stoff vor, an dem — analog zur Peroxydase — systematisch weiter substituiert worden wäre, sondern es wurde einfach die katalatische Aktivität der neuen Substanzen, die eigentlich peroxydisch besonders wirksam sein sollten, mit untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß die Methode zur Messung der Katalasewirkung viele Messungen unmöglich machte dadurch, daß bei der Titration des nichtverbrauchten Wasserstoffperoxydes mit Kaliumpermanganat am Schluß auch der Katalysator oxydiert wurde, sodaß es häufig nicht gelang, einen scharfen Endpunkt der Titration des unverbrauchten Hydroperoxyds zu erhalten. Die etwas komplizierter gebauten Imidazolderivate zeigten sich alle gegen Permanganat

[21]) R. Kuhn und L. Brann, l. c.
[22]) K. Zeile und H. Hellström, Ztschr. f. physl. Chemie. 192, S. 171 (1930). K. Zeile: Ztschr. f. physl. Chemie. 195, 39 ff. (1931).

sehr empfindlich, besonders natürlich die Aminoverbindungen, daher war bei den meisten eine Katalase-Messung von vornherein ausgeschlossen.

Es wurde jeder Stoff bei $p_h = 6$ und $p_h = 7{,}5$ gemessen, rein empirisch waren diese p_h-Werte als die Wirkungsoptima festgestellt worden, und gefunden, daß doch recht erhebliche Unterschiede bestanden, ob die Aktivität in schwach sauer oder schwach alkalischer Lösung gemessen wurde. Meistens war in saurer Lösung die Wirksamkeit größer.

Tab. 1 zeigt die katalatische Aktivität der schon bei der Peroxydase erwähnten stickstoffhaltigen Basen, Tab. 2 bringt die übrigen Imidazolderivate nach steigender Aktivität geordnet.

Tabelle 1.

Katalase-Wirkung. (ccm $\frac{n}{10}$-Permanganat)

	Pyrimidin		Hämin[23]) ohne Base	Pyrazol	
Min.	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$	$p_h = 8$	$p_h = 6$	$p_h = 7.5$
15	0,16	0,15	0,36	0,56	0,48
30	0,23	0,20	0,58	0,74	0,62
60	0,30	0,27	0,92	0,98	0,75

	1, 2, 4-Triazol		Imidazol[23])	
Min.	$p_h = 6$	$p_h = 7.5$	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$
15	0,46	0,66	1,53	1,32
30	0,75	0,90	2,24	1,92
60	1,09	1,11	3,05	2,40

Imidazol besitzt also auch katalatisch die stärkste Aktivität.

Tabelle 2.

	2, 4, 5-Trimethyl-imidazol		4(5)-(p-Methoxy-phenyl)imidazol		4, 5-Dimethyl-imidazol	
Min.	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$	$p_h = 6$	$p_h = 7.5$	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$
15	0,01	0,08	0,24	0,12	0,22	0,18
30	0,02	0,16	0,31	0,13	0,29	0,28
60	0,05	0,19	0,33	0,15	0,44	0,44

	2-Methylimidazol		4(5)-Phenyl-imidazol-sulfos,		Pilokarpidin	
Min.	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$
15	0,22	0,19	0,42	0,39	1,02	0,76
30	0,36	0,38	0,54	0,53	1,52	1,12
60	0,61	0,53	0,67	0,60	1,83	1,31

[23]) Gemessen von R. Hutschenreuter l. c.

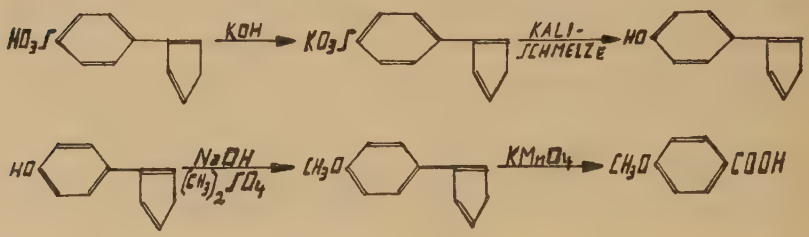
Die Katalase-Messung aller übrigen bei der Peroxydase aufgeführten Substanzen erwies sich als unmöglich, da dieselben teils viel zu schwer löslich, teils zu empfindlich gegen Permanganat waren. Die wenigen vorliegenden Messungen zeigen aber, daß keiner der untersuchten Stoffe an die Wirksamkeit des Imidazols selbst, viel weniger aber an die des schon früher im hiesigen Institut untersuchten 4(5)-Methylimidazols [24]) heranreicht. Nun hat K. G. Stern [25]) seiner Zeit kurz nach uns eine Reihe von Versuchen veröffentlicht, aus denen zu ersehen ist, daß l-Histidin und besonders Histamin erhebliche katalatische Aktivität besitzen, die beim Histamin noch größer ist, als die des 4(5)-Methyl-imidazols. Allerdings sind diese Ergebnisse bei einem andern p_h-Wert gefunden worden, als wir bei unseren Messungen angewandt haben. Es bestände aber immerhin die Möglichkeit, daß durch Vergrößerung der Seitenkette in 4(5)-Stellung sich noch eine weitere Steigerung der katalatischen Wirksamkeit erzielen läßt. Darüber läßt sich doch heute noch nichts genaues sagen.

Als wichtiges Ergebnis ist noch zu erwähnen, daß es gelang, die Stellung der Hydroxylgruppe des 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazols und damit auch gleichzeitig die Stellung der Sulfogruppe in der 4(5)-Phenyl-imidazol-sulfosäure festzulegen. Schon W. Langenbeck [26]) hatte die Vermutung ausgesprochen, daß die Sulfogruppe mit größter Wahrscheinlichkeit im Phenylkern stehen würde. Es gelang dies auch einwandfrei nachzuweisen durch Abbau des aus der Sulfosäure durch Kalischmelze (s. exp. Teil) entstandenen 4(5)-(Oxy-phenyl)-imidazols. Die Hydroxylgruppe wurde mittels Natronlauge und Dimethylsulfat methyliert, wobei es bemerkenswert war, daß eine Reaktion der OH-Gruppe mit Diazomethan nicht erreicht werden konnte, und die Verbindung mittels Kaliumpermanganat zur Methoxybenzoesäure abgebaut. Einzelheiten siehe im Exp. Teil. Schon der Schmelzpunkt des entstandenen Rohproduktes (zwischen 155° und 170°) zeigte, daß wahrscheinlich eine p-Methoxybenzoesäure entstanden war. Nachdem die Substanz durch Sublimation bei 190° gereinigt wor-

[24]) R. Hutschenreuter l. c.
[25]) K. G. Stern, Ztschr. f. phys. Chemie 215. S. 35 (1933).
[26]) W. Langenbeck, R. Hutschenreuter u. W. Rottig l. c.

den war, stieg der Schmelzpunkt auf 181° und gab mit Anissäure (Merckscher Präparat Schmelzpunkt 182°—183°) keine Depression. Damit war als Stellung der Sulfo- und Oxy-Gruppe die para-Stellung bewiesen, in Analogie zu dem 4,5-Dibrom-(p-nitro-2-phenyl)-imidazol, bei dem schon Pyman [27]) gefunden hatte, daß der Eintritt der Nitrogruppe in p-Stellung erfolgt war. Der Imidazolkern ist also merkwürdigerweise ein Substituent 1. Ordnung.

Verlauf des Abbaues:



Zum Schluß noch einige Bemerkungen über die Stellung der Nitro- und Amino-Gruppen im 4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro- bezw. 2,6-diamino-phenyl)-imidazol. Schon die Tatsache, daß beim bloßen Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure auf dem Wasserbade stets 2 Nitrogruppen — es gelang niemals, auch unter noch so milden Bedingungen nur eine Nitrogruppe in den Phenylkern des 4(5)-(p-Oxy-pheny)-imidazols einzuführen — in die eben erwähnte Verbindung eintraten, ließ darauf schließen, daß die Nitrogruppen in den Benzolkern und nicht in den Imidazolkern eingetreten waren, und zwar wahrscheinlich — wenn man die Stellung der Hydroxylgruppe als 1-Stellung bezeichnet, — in 2- und 6-Stellung, also der OH-Gruppe benachbart. Eine Substitution in m-Stellung zur Hydroxylgruppe dürfte wohl aus sterischen Gründen mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen sein. Eine Analogie bietet sich übrigens beim Nitrieren von p-Kresol,[28]) wo auch zwei Nitrogruppen in Nachbarstellung zur Hydroxylgruppe eintreten. Als Stütze für die Auffassung läßt sich auch anführen, daß es einmal gelang, durch Nitrierung des 1-Oxy-2,6-

[27]) F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London (1926, I) S. 800.
[28]) P. Frische, A. 224, 138 ff. (1884).

dinitroderivates unter schärferen Bedingungen (mit Nitriersäure) noch eine Nitrogruppe in die Substanz einzuführen, die sicher im Imidazolkern steht, da das Mononitro-imidazol auch erst durch Behandeln von Imidazol mit rauchender Salpetersäure entsteht. Somit dürfte wohl der Beweis erbracht sein, daß die beim Behandeln des 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazols mit verdünnter Salpetersäure eintretenden Nitrogruppen im Benzolkern stehen. Ferner entsprach das Verhalten der aus dem 4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-imidazol durch katalytische Hydrierung erhaltenen Diamino-Verbindung genau dem eines 2,6-Diamino-phenols.[29]) Die freie Base zersetzt sich an der Luft momentan unter Abscheidung brauner, harziger Produkte, das Trichlorhydrat färbt sich durch Stehen an der Luft langsam dunkel, der Versuch einer Diazotierung mit Natriumnitrit führt nur zu einer dunkelroten Lösung, aus der sich bei nachfolgendem Erhitzen tief dunkelrot gefärbte, harzige Flocken abschieden. Aus alledem kann wohl eine Bezeichnung als 2,6-Dinitro bezw. Diamino-Verbindung gerechtfertigt erscheinen.

Auch beim Chlorieren und Bromieren des 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazols entstanden jedesmal sofort die entsprechenden Dichlor- bezw. Dibromderivate. Genau so verhält sich p-Kresol; beim Chlorieren[30]) bezw. Bromieren[31]) in der Kälte, entsteht jedes Mal 2,6-Dichlor- bezw. 2,6-Dibrom-p-Kresol. Also dürfte auch bei den neuhergestellten Chlor- und Bromderivaten des 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazols ein Eintritt der Substituenten in Nachbarstellung zur Hydroxylgruppe erfolgt sein.

Nur bei der Sulfurierung bildete sich aus der Oxy-Verbindung mit konzentrierter Schwefelsäure zunächst eine Monosulfosäure, wobei die neue Sulfogruppe sicher in den Benzolkern eingetreten ist. Erst bei der weiteren Behandlung derselben mit rauchender Schwefelsäure entsteht eine Disulfosäure, wobei allerdings nicht mit Sicherheit feststeht, daß eine weitere Substitution am Phenylrest stattgefunden hat. Möglicherweise ist der Eintritt der neuen Sulfogruppe auch in den Imidazolkern erfolgt.

---

[29]) J. Post, und C. Stuckenberg, A. 205, S. 79, (1880).
[30]) Th. Zincke, W. Schneider, u. W. Emmerich, A. 328, S. 278, (1903).
[31]) Th. Zincke, u. K. Wiederholt, A. 320. 202. (1902).

Zusammenfassung.

1. Es wurde eine Reihe neuer Derivate des 4(5)-Phenyl-imidazols dargestellt.
2. 4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)-imidazol zeigt mit Hämin eine spezifische peroxydatische Wirkung.
3. Die Konstitution der Sulfosäure wurde aufgeklärt.
4. 4(5)-(p-Methoxy-phenyl)-imidazol ist noch etwas aktiver als die Sulfosäure und wirkt noch spezifischer.
5. Pilokardipin wirkt als Peroxydase noch stärker als 4(5)-(p-Methoxy-phenyl)-imidazol, zeigt dagegen nicht dessen Spezifität.
6. Der Imidgruppe in den Imidazolen kommt eine besondere Bedeutung für die peroxydatische Wirkung zu. Es wurde versucht, diese Erscheinung theoretisch zu erklären.

Experimenteller Teil.

Messung der Peroxydase-Wirkung.

50 mg reines, nach der Pyridin-Methode umkristallisiertes Hämin wurden mit 50 ccm $\frac{m}{10}$ Na_2HPO_4 30 Min. unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade erwärmt. Das Hämin ging dabei in Lösung. 0,25 ccm davon wurden mit 0,001 Mol. Base und 4,75 ccm Wasser versetzt; von dieser Mischung wurden für jeden Versuch 2 ccm (0,1 mg Hämin) verwendet. — In einen 100 ccm Meßkolben gab man 4 ccm $\frac{n}{10}$ Wasserstoffsuperoxyd und 20 ccm $\frac{m}{10}$ Phosphatpuffer (17,6 ccm KH_2PO_4 und 2,3 ccm Na_2HPO_4). 0,1 ccm Na_2HPO_4 wurden mit der Häminlösung zugegeben. Der Kolben wurde auf 100 ccm aufgefüllt und eine Stunde in Eis auf 0° abgekühlt. Während dessen wog man 0,25 g reines Pyrogallol in einen Kolben von 200 ccm Inhalt und stellte diesen kurz vor Beginn der Messung in Eis. Das Pyrogallol wurde dann mit dem gekühlten Inhalt des Meßkolbens übergossen und durch Umschwenken rasch in Lösung gebracht. Dazu kam unter Umschütteln die Hämin-Basen-Lösung. Das ganze blieb genau 15 Min. (gerechnet vom Zeitpunkt des Katalysator-Zusatzes an) in Eis stehen. Die gelbe Mischung wurde in 20 ccm 10%ige Schwefelsäure gegossen und sofort dreimal ausgeäthert, sodaß das Gesamtvolumen des Auszuges etwa 50 ccm betrug. Die Aetherlösung wurde colorimetrisch bestimmt gegen eine Standardlösung, welche 10 mg Purpurogallin in 1 Ltr. Aether enthielt. Der ph-Wert für die Lösung von Puffer und Pyrogallol wurde elektrometrisch bestimmt und zu ph = 6,06 gefunden.

Messung der Katalase-Wirkung.

In einen 100 ccm Meßkolben wurden 20 ccm $\frac{n}{10}$ Wasserstoffperoxyd und 20 ccm $\frac{m}{10}$ Phosphatpuffer gegeben, dann wurde mit kohlensäurefreiem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Den gefüllten Kolben kühlte man durch einstündiges Stehen in Eis auf 0° ab. Die Hämin-Basenlösung bestand aus 0,002 Mol. Base gelöst in 5 ccm Wasser, dazu 5 ccm Häminlösung (die

gleiche wie bei der Peroxydase beschrieben). Von der Mischung wurden 2 ccm für jede Messung verwendet. (1 mg Hämin).

Nach dem Zugeben der Hämin-Basen-Lösung zu dem eiskalten Puffergemisch wurde schnell umgeschüttelt und sofort 25 ccm herauspipettiert. Diese ließ man in 10 ccm 10%ige Schwefelsäure einfließen und titrierte mit $\frac{n}{10}$ Kaliumpermanganat. Nach 15,30 und 60 Minuten wurden wieder 25 ccm entnommen und titriert.

Das Verfahren unterschied sich von der Methode von K u h n und B r a u n [32]) dadurch, daß der Reaktionsverlauf zu verschiedenen Zeitpunkten verfolgt wurde. Dabei zeigte sich, daß der Katalysator ziemlich rasch inaktiviert wurde.

Versuch einer Messung des 4(5)-(1-Oxy-2,6-dichlor-phenyl)-imidazols.

Der unten beschriebene Weg wurde versuchsweise eingeschlagen, um zu sehen, ob sich auf diese Weise die Messung in Wasser schwer löslicher Substanzen ermöglichen ließ. 0,001 Mol. des Chlorhydrates der Base wurden mit der berechneten Menge 1 norm. Natronlauge versetzt, dazu kamen 0,25 ccm Häminlösung und dann wurde mit Alkohol auf ein Volumen von 10 ccm aufgefüllt. Die freie Base war darin verhältnismäßig leicht löslich. Von dieser alkoholischen Lösung wurden jeweils 4 ccm für einen Versuch angewandt (Peroxydase-Messung). Leider fiel aber beim Zugeben zu dem eiskalten Puffergemisch der größte Teil der Base wieder aus. (Durch Abfiltrieren des ausgefallenen Teiles, Trocknen auf dem Wasserbade und Wägen konnte festgestellt werden, daß nur ungefähr die Hälfte der angewandten Basenmenge in Lösung geblieben war.) Der gefundene Wert von 0,14 für das Dichlorderivat hat deshalb auch keinerlei Bedeutung.

Peroxydase- und Katalase-Messung einer Lösung gleicher molarer Mengen von 4(5)-Methyl-imidazol und 4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl-imidazol.

Die Messungen wurden im Prinzip genau so ausgeführt, wie schon früher beschrieben. Vom 4(5)-Methyl-imidazol und dem

[32]) R. Kuhn u. L. Brann, l. c.

4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)-imidazol wurden die, jeweils für eine Peroxydase- und Katalase-Messung, nötigen Hämin-Basen-Lösungen hergestellt. Dann wurden die beiden für die Peroxydase-Messung bestimmten Lösungen von 4(5)-Methyl- und 4(5)-Phenyl-imidazol zusammengegossen, ebenso die für die Katalase-Messung bestimmten Lösungen. Die Gemische enthielten also stets gleiche molare Mengen beider Substanzen. Die Messung selbst ergab ziemlich genau den Mittelwert der Einzelaktivität beider Stoffe.

Tabelle.

Peroxydase-Messung (in mg Purpurogallin). 4(5)-Methyl-imidazol und 4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)-imidazol im Verhältnis 1:1 0,40

Katalasemessung (ccm $\frac{n}{10}$ Kaliumpermanganat). 4(5)-Methyl-imidazol und 4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)-imidazol im Verhältnis 1 : 1.

Min.	$p_h = 6$	$p_h = 7{,}5$
15	1,00	0,89
30	1,12	1,08
60	1,29	1,15

Die Darstellung der neuen Imidazol-Derivate.

Ausgangsprodukt für die meisten neuen Verbindungen war das 4(5)-Phenyl-imidazol.[33]) Eine Peroxydase- oder Katalase-Messung dieser Base erwies sich als unmöglich, da die Löslichkeit in Wasser viel zu gering war. Deshalb wurde davon zunächst die Sulfosäure dargestellt, deren Natriumsalz im Wasser ziemlich leicht löslich war.

4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)-imidazol.

2 g 4(5)-Phenyl-imidazol wurden unter Eiskühlung allmählich in 8 g (ca. 5 ccm) rauchende Schwefelsäure (8-10 % SO_3) eingetragen. Das Gemisch erhitzte man 15 Minuten auf dem Wasserbade. Nach dem Abkühlen wurde es auf Eis gegossen. Der ausgefallene Kristallbrei wurde abgesaugt und aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Blättchen, schwerlöslich in kaltem Wasser. Schmelzpunkt über 300°. Zur

[33]) R. L. Grant u. F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 119, S. 1893, (1921).

Analyse wurde im Vakuum bei 100° getrocknet. Farbe des Na-Salzes mit Hämin: rot.

6,42 mg Subst.: 0,720 ccm N_2 (23° 757 mm)
$C_9H_8O_3N_2S$. Ber. N=12,50 Gef.: N=12,57

6,62 mg Subst.: 6,85 mg $BaSO_4$.
Ber. S=14,28 Gef.: S=14,21

4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol.

2 g Natriumsalz des 4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)-imidazol werden in ein Gemisch aus 5 g Aetzkali und 5 g Aetznatron und 1 ccm Wasser bestehend, bei 200° langsam eingetragen. Zweckmäßig wird das Na-Salz vorher im Mörser pulverisiert. Man erhitzt nun weiter — bei 260°—270° tritt die eigentliche Umsetzung ein, die Schmelze bläht sich unter Gasentwicklung stark auf und man nimmt die Flamme zeitweilig fort — bis auf 310°, wo die Reaktion beendet ist. Nach dem Erkalten löst man in wenig Wasser — man kann der schnellen Abkühlung wegen die noch flüssige Schmelze auch auf ein Kupferblech gießen — und leitet CO_2 ein. Der nach einiger Zeit ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und zur Entfernung von etwa mit ausgefallenen Natriumbikarbonat mehrmals mit kaltem Wasser ausgewaschen. Die rohe Oxydverbindung wird aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Ausbeute ungefähr 1 g. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 223—224°. Die Analysensubstanz wurde bei 125°—130° im Trockenschrank getrocknet.

5,66 mg Subst. 0,843 ccm N_2 (17° 765 mm)
$C_9H_8ON_2$. Ber. N=17,5 Gef. N=17,31

38,0 mg Subst. 17,3 mg H_2O und 94,1 mg CO_2
Ber. H=5,0 Gef. H=5,09 Ber. C=67,5 Gef. C=67,5.

Das Chlorhydrat entsteht beim Eindampfen einer Lösung der Oxyverbindung in verdünnter Salzsäure und kristallisiert aus der stark eingeengten Lösung in langen farblosen Nadeln aus. Die Verbindung enthält 1 Mol. Kristallwasser. Schmelzpunkt 212°.

7,63 mg Subst. 0,877 ccm N_2 (18°, 762 mm)
$C_9H_9ON_2Cl.\ H_2O$ Ber. N=13,02 Gef. N=13,25.

Ein Versuch, die Oxyverbindung durch Erhitzen mit Phosphorpentachlorid in die Chlorverbindung überzuführen, scheiterte, da erst bei längerem Erhitzen auf 250° eine Reaktion eintrat, die aber nur ein verharztes und zersetztes Produkt lieferte.

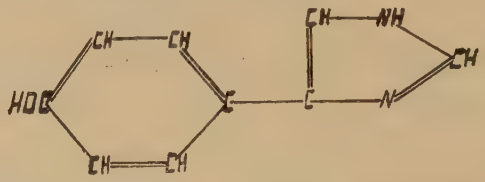
Konstitutionsaufklärung der Oxy-Verbindung.

Stellung der OH-Gruppe im Benzolkern.

0,5 g der reinen Oxyverbindung wurden in überschüssiger Natronlauge gelöst und tropfenweise Dimethylsulfat zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich beim Umschütteln, deshalb wurde mit dem weiteren Zugeben stets solange gewartet, bis die Reaktion beendet war. Die Lösung wurde dann im Extraktionsapparat mittels Aether extrahiert und der Aether abgedampft. Es hinterblieb ein gelblich-öliger Rückstand. Derselbe wurde in heißem Wasser gelöst und hiervon die Hälfte zum weiteren Abbau verwendet.

Zu der heißen Lösung wurde die zur vollständigen Oxydation annähernd berechnete Menge Kaliumpermanganat (ca. 0,25 g in wenig Wasser gelöst) zugegeben. Dann wurde abkühlen gelassen, der ausgeschiedene Braunstein abfiltriert, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Aethers hinterblieben einige mg einer kristallinen Substanz, dieselbe wurde mit Petrolaether gut ausgewaschen und 24 Stunden im evakuierten Exsikkator stehen gelassen. Die unreine Substanz schmolz zwischen 153° und 170°. In einem weiten Schmelzpunktröhrchen wurde ein Teil der Verbindung nach dem Schmelzen der Sublimation unterworfen, bei ungefähr 190°, und so gereinigt. Diese nunmehr reine Substanz besaß einen Schmelzpunkt von 181°. Da von den als Vergleichssubstanzen in Frage kommenden 3 Methoxybenzoesäuren nur die p-Verbindung einen so hohen Schmelzpunkt besaß, lag die Wahrscheinlichkeit nahe, daß bei dem oxydativen Abbau eben diese Verbindung entstanden war. Um darauf zu prüfen, wurde der Rest der unreinen Substanz mit Anissäure (Merckscher Präparat Schmp. 182° — 183°) innig verrieben und das Gemisch zur Reinigung sublimiert. Der Schmelzpunkt des Sublima-

tes zeigte keine Depression, er wurde genau bei 181° gefunden. Das Abbauprodukt bestand demnach aus Anissäure. Damit war gleichzeitig die p-Stellung der OH-Gruppe im 4(5)-(Oxyphenyl)-imidazol bewiesen. Formel also:



4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol-sulfosäure.

2 g der rohen Oxyverbindung werden mit 10 g (ca. 6 ccm) Schwefelsäure (D=1,82) 88—90%ig auf dem Wasserbade 15 Minuten erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird auf Eis gegossen und die ausgeschiedene Sulfosäure abfiltriert. Rohausbeute 2,6 g. Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle. Farblobe Nadeln. Schmp. über 305°. Das Natriumsalz ist im Wasser erheblich schwerer löslich als das des 4(5)-(p-Sulfosäure-phenyl)-imidazols.

6,27 mg Subst. 0,635 ccm N_2 (19° 754 mm)

$C_9H_8O_4N_2S$. Ber. N=11,67 Gef. N=11,52

4,84 mg Subst.: 4,71 mg $BaSO_4$

Ber. S=13,32 Gef. S=13,37

Ein Versuch, aus dem Natriumsalz der Oxy-Sulfosäure durch eine Kalischmelze zu der Dioxyverbindung zu gelangen, schlug fehl, die Schmelze färbte sich tiefschwarz unter Abscheidung schwarzer Flocken, was auf eine Zersetzung der Substanz hindeutete.

Ferner wurde versucht, durch Erhitzen der Oxy-Sulfosäure auf dem Wasserbade mit 30%iger Salpetersäure in den Benzolkern noch eine Nitrogruppe einzuführen. Es zeigte sich jedoch, daß hierbei die Sulfogruppe abgespalten wurde und das unten noch genauer beschriebene 4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-imidazol entstand, welches durch Schmelzpunkt und Stickstoffbestimmung identifiziert wurde.

4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol-disulfosäure.

2 g der rohen 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol-sulfosäure wurden unter Eiskühlung in 6 g (ca. 4 ccm) rauchende Schwefelsäure

(8—10% SO_3) eingetragen und auf dem Wasserbade ½ Stunde bei 100° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde auf Eis gegossen, es schied sich aber nichts aus. Deshalb wurde die Lösung auf dem Wasserbade bis zur Sirupkonsistenz eingedampft, die nunmehr ausfallende 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol-disulfosäure abgesaugt und mit Eisessig ausgewaschen. Die Substanz wurde aus verdünntem Eiessig unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Farblose Nadeln leicht löslich im Wasser, Methyl- und Aethylalkohol. Schmp. über 265°. Das neutrale Natriumsalz ist im Wasser sehr leicht löslich. Farbe mit Hämin: rot.

7,20 mg Subst.: 0,543 ccm N_2 (21° 763 mm)

$C_9H_8O_7N_2S_2$ Ber. N=8,75 Gef. N=8,65

4,23 mg Subst.: 6,05 mg $BaSO_4$ Ber. S=20,0 Gef. S=19,7

4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-imidazol.

0,5 g 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol werden mit 5 ccm 30%iger Salpetersäure übergossen und auf dem siedenden Wasserbade eine Stunde erwärmt. Man läßt abkühlen und filtriert die ausgeschiedene gelbe Kristallmasse ab. Umkristallisieren aus verdünntem Eisessig. Tief gelb gefärbte, teilweise zu Büscheln vereinigte Nädelchen. Schwerlöslich in kaltem Wasser. Schmp. unter Zersetzung bei 143°. Ausbeute fast quantitativ. Farbe mit Hämin: wegen der Eigenfarbe des Na-Salzes (rot) nicht zu beurteilen.

Beim Lösen der Substanz in heißem Wasser färbt sie sich tief rot und kristallisiert daraus in ziegelrot gefärbten Nadeln wieder aus. Beim Ansäuren entsteht wieder die gelbe Farbe. Es scheint hier wohl eine zweite Modifikation der Verbindung vorzuliegen, da auch der Schmp. erheblich höher lag, bei ca. 253° unter Zersetzung. Schon bei 200° färbt sich die Substanz allmählich dunkel.

3,87 mg Subs.: 0,775 ccm N_2 (23° 762 mm)

$C_9H_6O_5N_4$. Ber. N=22,40 Gef. N=22,70

30,5 und 33,3 mg Subst.: 48,5 und 53 mg CO_2, 6,4 und 7,0 mg H_2O.

Ber. C=43,20 Gef. C=43,39 und 43,44

Ber. H= 2,40 Gef. H= 2,35 und 2,35

Die Substanz reagiert als ziemlich starke Säure und gibt demgemäß mit Basen tief gefärbte charakteristische Salze. So

ist das Ammoniumsalz, erhalten durch Zugeben von Ammoniak zu der wässrigen Lösung der Säure, tief orange gefärbt. Gleichfalls schwer löslich in kaltem Wasser. Schmp. über 300°.

4,94 mg Subst.: 1,14 ccm N_2 (21° 764 mm)

$C_9H_6O_5N_5$ Ber. N=26,41 Gef. N=26,39

Das Natriumsalz der Säure ist karminrot gefärbt und erheblich leichter in kaltem Wasser löslich.

Der Versuch einer partiellen Reduktion der Verbindung zu 4(5)-(1-Oxy-2-nitro-6-amino-phenyl)-imidazol mittels NH_4SH gab nur tief rot gefärbte amorphe Flocken, die sich bei längerem Stehen aus der Lösung abschieden. Sie wurden nicht weiter untersucht.

4-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-5-nitro-imidazol.

150 mg 4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-imidazol wurden mit einer Mischung, aus 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 1 ccm konzentrierter Salpetersäure bestehend, auf dem Wasserbade 1 Stunde erwärmt. Dann wurde abkühlen gelassen, mit Wasser verdünnt und Ammoniak zugegeben, bis die Lösung nur noch schwach sauer reagierte. Die ausgeschiedene, orange gefärbte Substanz wurde abfiltriert und nach dem Trocknen im Vakuum analysiert. Dabei zeigte sich, daß das Ammoniumsalz einer Säure vorlag, die noch eine Nitrogruppe mehr als das Ausgangsprodukt enthielt. Unter den angegebenen Bedingungen konnte die neue Nitrogruppe nur in den Imidazolkern eingetreten sein. Da nun nach Pyman [34]) eine Nitrierung der Imidazole nur in 4- oder 5-Stellung möglich ist, dürfte die neue Verbindung wohl mit großer Wahrscheinlichkeit 4-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-5-nitro-imidazol sein.

Zur Darstellung der freien Säure wurde ein Teil des Ammoniumsalzes in wenig Wasser suspendiert und mit verdünnter Salpetersäure erwärmt. Beim Abkühlen fiel die freie Säure aus und wurde abfiltriert. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 211°—212°. Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuum getrocknet.

2,37 mg Subst. 0,495 ccm N_2 (15° 747 mm)

$C_9H_5O_7N_5$. Ber. N=23,73 Gef. N=23,84

Das Ammoniumsalz ist orange gefärbt. Kein Schmp.

[34]) R. L. Grant und F. L. Pyman: Jorn. chem. Soc. London. 119, II. 1894. (1921).

4(5)-(1-Oxy-2,6-diamino-dichlorhydrat-phenyl)-imidazol-chlorhydrat.

0,5 g 4(5)-(1-Oxy-2,6-dinitro-phenyl)-imidazol wurden in Eisessig suspendiert und unter Zugabe von 0,5 g 2%iger Pd-Tierkohle katalytisch hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war. Dann wurde die Lösung sofort von der Pd-Tierkohle ab und in mit Salzsäuregas gesättigten Eisessig hineinfiltriert. Das Trichlorhydrat fiel sofort aus und wurde abfiltriert. Kann aus konzentrierter Salzsäure umkristallisiert werden. Farblose Nadeln, die sich bei längerem Liegen an der Luft langsam dunkel färben. Schmp. über 260°. Farbe mit Hämin braun.

5,77 mg Subst.: 0,950 ccm N_2 (16° 755 mm)

$C_9H_{10}ON_4$. 3HCl. N=18,71 Gef. N=18,89.

4,81 mg Subst.: 6,92 mg AgCl. Ber. Cl=35,41 Gef. Cl=35,59.

Die freie Diaminoverbindung ist äußerst zersetzlich unter Bildung brauner harziger Produkte. Beim Diazotieren färbte sich die Substanz dunkelrot und hinterließ beim darauffolgenden Erhitzen nur einen verharzten Rückstand.

4(5)-(1-Oxy-2,6-dichlor-phenyl)-imidazol-chlorhydrat.

2 g 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol werden in konzentrierter Salzsäure gelöst. Dann leitet man in der Kälte bis zur Sättigung Chlor ein. Die ausgefallene weiße Kristallmasse wird abfiltriert und aus heißem Wasser umkristallisiert. Nadeln. Der Schmp. ist unscharf, da die Substanz kristallwasserhaltig ist. Bei 130° entweicht das Kristallwasser und die Substanz verwittert. Bei 230° fängt sie an zu sintern, färbt sich braun, um dann bei ungefähr 242° unter Schwarzfärbung und Zersetzung zu schmelzen. Trocknen der Analysensubstanz im Vakuumexsikkator. Farbe mit Hämin: braun.

5,90 mg Subst.: 0,480 ccm N_2 (20° 763 mm).

$C_9H_7ON_2Cl_3$. $2H_2O$ Ber. N=9,26 Gef. N=9,35

38,8 mg Subst.: 11,8 mg H_2O und 50,6 mg CO_2

45,5 mg Subst.: 14,4 mg H_2O und 59,0 mg CO_2

Ber. H=3,65 Gef. H=3,40 und 3,56

Ber. C=35,76 Gef. C=35,61 und 35,43.

Nach dem Trocknen bei 60° im Vakuum über Phosphorpentoxyd war die Substanz kristallwasserfrei. Es wurde folgender Stickstoffwert gefunden.

3,06 mg Subst.: 0,290 ccm N_2 (20° 761 mm)
$C_2H_7ON_2Cl_3$ Ber. N=10,53 Gef. N=10,75.

Eine Kalischmelze der Substanz, die eine 1, 2, 6-Trioxyverbindung ergeben sollte, mißlang, da schon bei 175° unter Schwarzfärbung Zersetzung eintrat.

Die freie Base wird dargestellt durch Lösen des Chlorhydrates im heißen Wasser und Zugeben von verdünnter Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion. Beim Abkühlen fällt die freie Base aus und wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Schmp. ebenfalls unscharf, Dunkelfärbung bei 255° und Zersetzung zwischen 260° und 265°. Die Analysensubstanz wurde bei 100° getrocknet.

5,21 mg Subst.: 0,560 ccm N_2 (17° 750 mm)
$C_9H_6ON_2Cl_2$. Ber. N=12,22 Gef. N=12,22.

4(5)-(1-Oxy-2,6-dibrom-phenyl)-imidazol-chlorhydrat.

2 g 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol löst man in konzentrierter Salzsäure. Dann fügt man tropfenweise eine Lösung von Brom in konzentrierter Salzsäure so lange zu, bis die rote Farbe des Broms deutlich ca. 1 Min. sichtbar bleibt. Das überschüssige Brom wird durch Zugeben von Natriumbisulfit gebunden und der ausgefallene weiße Kristallbrei abfiltriert, am besten auf einem Glassintertiegel. Umkristallisieren aus heißem Wasser. Farblose Nadeln, Schmp. über 260°. Trocknen der Analysensubstanz im Vakuumexsikkator. Die Verbindung enthält 1 Mol. Kristallwasser. Farbe mit Hämin: braun.

8,88 mg Substanz: 0,607 ccm N_2 (26° 758 mm)
9,37 mg Substanz: 0,624 ccm N_2 (18° 764 mm)
$C_9H_7ON_2ClBr_2$. H_2O Ber. N=7,52 Gef. N=7,67 u. 7,70
39,0 mg Subst.: 9,4 mg H_2O und 40,8 mg CO_2.
Ber. H=2,43 Gef. H=2,69 Ber. C=28,89 Gef. C=28,52.

Ein sehr merkwürdiges Verhalten zeigte die Substanz bei längerem Erhitzen auf höhere Temperaturen. So wurde gefun-

den, daß bei einstündigem Erhitzen auf 135° (siedendes Xylol) im Vakuum über Phosphorpentoxyd fast der gesamte Chlorwasserstoff abgespalten wurde, wohl infolge thermische Dissoziation. Die Analysen ergaben Werte von N=8,45 und 8,49 %, während der sich für die freie Base errechnende Wert auf 8,77 % Stickstoff stellte. Die Darstellung der freien Base gelang nicht wie bei dem Chlorderivat durch Lösen des Chlorhydrates in heißem Wasser und Zugeben von Natronlauge, da hierbei stets ein großer Teil verharzte. Folgender Weg führte schließlich zum Ziele: 0,5 g Chlorhydrat der Bromverbindung wurden in ungefähr 50 ccm Wasser suspendiert und in der Kälte so lange verdünnte Natronlauge zugegeben, bis die Lösung gegen Lakmus alkalisch reagierte. Das Ganze wurde dann auf dem Wasserbade zur Trockene gedampft und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, worin die freie Base löslich ist, beim Eindampfen kristallisiert sie in Nadeln aus. Schmp. über 260°.

7,32 mg Subst.: 0,560 ccm N_2 (20° 745 mm)

$C_9H_6ON_2Br_2$. Ber. N=8,81 Gef. N=8,54.

Die freie Base ist in Wasser erheblich leichter löslich als die entsprechende Chlorverbindung.

4(5)-(1-Oxy-azetyl-phenyl)-N-azetyl-imidazol.

Aus 1 g 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol wurde durch Zugeben der berechneten Menge verdünnter Natronlauge das Natriumsalz hergestellt und die Lösung zur Trockene gedampft. Der feste Rückstand wurde mit 10 ccm Essigsäureanhydrid einige Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen schied sich eine farblose Kristallmasse aus. Sie wurde abfiltriert, getrocknet und 3mal mit heißem Benzol extrahiert, wobei das Natriumazetat zurückblieb. Das Di-azetat kristallisierte beim Abkühlen aus der Benzollösung wieder aus, und wurde durch nochmaliges Lösen in Essigsäureanhydrid und Versetzen mit Aether gereinigt. Schöne lange farblose Nadeln, sehr schwer löslich in Wasser. Schmp. 177°—178°.

8,66 mg Subst.: 0,885 ccm N_2 (20° 747 mm)

$C_{13}H_{12}O_3N_2$ Ber. N=11,47 Gef. N=11,43

35,2 mg Subst.: 15,6 mg H_2O und 82,3 mg CO_2

38,2 mg Subst.: 16,9 mg H_2O und 89,3 mg CO_2

Ber. H=4,96 Gef. H=4,94 und 4,95

Ber. C=63,93 Gef. C=63,75 und 63,74.

Versuche, durch verdünnte Alkalien oder Säuren ein Monoazetat darzustellen, schlugen fehl, da stets beide Azetylgruppen verseift wurden.

Ebenso scheiterten Versuche, durch längeres Kochen mit Wasser eine partielle Hydrolyse zu erreichen. Es trat überhaupt keine Reaktion ein.

4(5)-(1-Oxy-benzoyl-phenyl)-N-benzoyl-imidazol.

0,5 g 4(5)-(p-Oxy-phenyl)-imidazol wurden mit wenig verdünnter Natronlauge und überschüssigem Benzoylchlorid auf dem Wasserbade längere Zeit erwähnt. Die nach dem Erkalten ausgeschiedene, graue Kristallmasse wurde abfiltriert. Versuche die Substanz umzukristallisieren, scheiterten zunächst, da sie in fast allen Lösungsmitteln unlöslich war. Schließlich gelang es, durch vorsichtiges Lösen in Eisessig und Wiederausfällen mit Wasser eine wenigstens teilweise Reinigung zu erzielen. Aber der Schmp. blieb unscharf bei ungefähr 186°. Unlöslich in Wasser.

5,89 mg Subst.: 0,406 ccm N_2 (22° 746 mm)

$C_{23}H_{16}O_3N_2$. Ber. N=7,61 Gef. N=7,66.

ω-Isonitroso-β-methyl-naphtyl-keton.

Ausgangsprodukt für die Versuche zur Darstellung der beiden Naphtyl-imidazole war das α- bezw. β-Methyl-naphtyl-keton. Die Herstellung geschah nach der Methode von Weitzenböck und Lieb.[35]) Da die Isonitrosoverbindung und die weiteren Verbindungen des β-Methyl-naphtyl-ketons noch unbekannt waren, sei hier zunächst näher auf ihre Herstellung eingegangen. Für das ω-Isonitroso-β-methyl-naphtyl-keton wurden zunächst die gleichen Versuchsbedingungen gewählt, wie für die α-Verbindung.[36]) Da die Ausbeuten aber unbefriedigend waren, wurden einige Aenderungen vorgenommen. Die endgültige

[35]) R. Weitzenböck u. H. Lieb. Mtsh. f. Chemie 33, S. 555 (1912).

[36]) I. Lister u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London, 101, I. 1307, (1912).

Vorschrift gestaltet sich folgendermaßen: ein Gemisch von 21 g β-Methyl-naphtyl-keton (Schmp. 52°) und 15 g Amylnitrit wurde tropfenweise zu einer kalt gehaltenen Lösung von 2,8 g Natrium in 60 ccm absolutem Alkohol hinzugegeben. Nach 24stündigem Stehen in der Kälte wurde das ausgeschiedene Na-Salz der Isonitrosoverbindung abfiltriert und das Filtrat mit Aether versetzt, worauf auch der Rest des Na-Salzes ausfiel. Er wurde gleichfalls abgesaugt, mit der ersten Portion vereinigt, an der Luft auf einem Tonteller getrocknet und darauf in Wasser gelöst. Die ungelöst bleibenden, harzigen Bestandteile wurden ausgeäthert und aus der wässrigen Lösung der Aether durch Durchsaugen von Luft vertrieben. Die nunmehr fast klare Lösung wurde auf dem Wasserbade etwas erwärmt, mit Tierkohle geschüttelt und filtriert. Dann wurde vorsichtig mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion versetzt, worauf die freie Isonitroverbindung als gelblich-weißer Kristallbrei ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert und die Hauptmenge des Rohproduktes sofort auf das Amin weiter verarbeitet. Ein kleiner Teil wurde zur Analyse aus verdünntem Methylalkohol (1:1) umkristallisiert, unter Zusatz von Tierkohle; ebenso gut läßt sich die Verbindung auch aus verdünntem Eisessig umkristallisieren. Farblose lange Nadeln. Schmp. 185°. Es gelang nach dieser Vorschrift eine Verbesserung der Ausbeute von 35 % auf 58 % zu erzielen. Trocknen der Analysensubstanz einige Tage im Vakuumexsikkator.

3,55 mg Subst.: 0,219 ccm N_2 (20° 757 mm)

$C_{12}H_9O_2N$. Ber. N=7,03 Gef. N=7,09

30,83 mg Subst.: 15,5 mg H_2O und 81,9 mg CO_2

Ber. H=4,52 Gef. H=4,47 Ber. C=72,4 Gef. C=72,43.

ω-Amino-β-methyl-naphtyl-keton.

10 g ω-Isonitroso-β-methyl-naphtyl-keton wurden in wenig Alkohol gelöst und portionsweise unter Kühlung zu einer Lösung von 30 g Zinnchlorür und etwas metallischem Zinn in 50 ccm Salzsäure hinzugegeben. Das Zinndoppelsalz des Amins fiel sofort aus. Nach einigem Stehen wurde abfiltriert und in der zureichenden Menge Wasser gelöst. Zur Entfernung des Zinns wurde in der Kälte Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das ausgefallene Zinnsulfid wurde abfiltriert und mehrmals mit warmem Wasser gut ausgewaschen. Das Filtrat wurde dann im Vakuum

zur Trockene gedampft, dadurch konnte die Ausbeute erheblich verbessert werden. Das Zinndoppelsalz der β-Verbindung ist etwas heller gelb gefärbt als das der α-Verbindung. Ausbeute 6,5 g = 58 % der Theorie.

β-Naphtyl-imidazol-2-merkaptan.

Die ersten Kondensationsversuche der Aminoverbindung mit Rhodankali wurden analog der des 4(5)-Phenyl-imidazol-2-merkaptans durch Zusammengeben der wässrigen Lösungen der beiden Komponenten und nachfolgendes Eindampfen auf dem Wasserbade gemacht. Da aber sowohl bei der α- wie bei der β-Verbindung am Schlusse stets Verharzung eintrat, wurde die Kondensation folgendermaßen ausgeführt: 6,5 g ω-Amino-β-methyl-naphtyl-keton wurden in Wasser gelöst und eine Lösung von 2,9 g Rhodankali in wenig Wasser hinzugegeben. Das Ganze wurde im Vakuum bei 12 mm Druck und 50°-Wasserbadtemperatur zur Trockene gedampft. Das entstandene Produkt war rein weiß und wurde zur Entfernung von Kaliumchlorid mit kaltem Wasser mehrmals ausgewaschen. Der Rückstand wurde aus heißem Wasser unter Zugabe von wenig Tierkohle umkristallisiert. Farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln. Schwer löslich in kaltem Wasser. Schmp. 152°—153° unter Rotfärbung. Ausbeute fast quantitativ.

5,53 mg Subst.: 0,587 ccm N_2 (22° 762 mm)

$C_{13}H_{10}N_2S$. Ber. N=12,39 Gef. N=12,29

3,98 mg Subst.: 4,13 mg $BaSO_4$.

Ber. S=14,16 Gef. S=14,26

Versuche aus dem Merkaptan durch Oxydation mit verdünnter Salpetersäure zu dem Nitrat des β-Naphtyl-imidazols zu gelangen, schlugen sämtlich fehl. Es wurden ausnahmslos meist rot gefärbte harzige oder amorphe Substanzen erhalten, aus denen sich kein kristalliner Körper isolieren ließ. Ein Oxydationsversuch mit Eisen-III-chlorid blieb ebenfalls erfolglos.

α-Naphtyl-imidazol-2-merkaptan.

Die Herstellung dieses Stoffes geschah auf die gleiche Weise wie bei der β-Verbindung, über die schon bekannten Zwischen-

stufen der Isonitrosoverbindung [37]) und des Amins. [38]) Die Isonitrosoverbindung wurde später nach der bei der β-Verbindung angegebenen Vorschrift dargestellt. Auch hier war die Verbesserung der Ausbeute recht erheblich. — Das Kondensationsprodukt des Amins mit Rhodankali war nach dem Abdestillieren des Wassers im Vakuum gleichfalls rein und wurde nach mehrmaligem Auswaschen mit kaltem Wasser aus heißem Wasser umkristallisiert, vielleicht aber noch besser aus verdünntem Methanol. Farblose Nadeln in Büscheln Schmp. 143° unter Rotfärbung.

4,21 mg Subst.: 0,450 ccm N_2 (20° 763 mm)
$C_{13}H_{10}N_2S$. Ber. N=12,39 Gef. N=12,27
3,24 mg Subst.: 3,35 mg $BaSO_4$
Ber. S=14,16 Gef. S=14,20.

Auch hier blieben ebenso wie bei der β-Verbindung die Oxydationsversuche mit verdünnter Salpetersäure und Eisen-III-chlorid erfolglos.

4(5)-(p-Methoxy-phenyl)-imidazol-2-merkaptan.

Ausgangsprodukt für die Darstellung des Merkaptans war das p-Methoxy-ω-amino-azetophenon. Es wurde anfänglich versucht, die notwendige Menge nach der eleganten Methode von Kindler und Peschke [39]) durch katalytisches Hydrieren von p-Methoxy-benzoylcyanid in Eisessig herzustellen. Da uns leider keine Apparatur zur Verfügung stand, um, wie die Verfasser angeben, bei 2 Atmosphären-Ueberdruck hydrieren zu können, ferner aus Sparsamkeitsgründen mit der geringen Menge von 2 g Palladiumchlorür äußerst vorsichtig umgegangen werden mußte, wurde die Möglichkeit untersucht, bei Normaldruck mit 2%iger Pd-Tierkohle zu hydrieren (2 g Subst. auf 2 g Pd-Tierkohle). Leider zeigte sich, daß die Dauer der Hydrierung ganz erheblich von der Beschaffenheit und Herkunft des Eisessigs abhängig war. So beanspruchte die Hydrierung von 2 g p-Methoxy-benzoylcyanid zum p-Methoxy-ω-amino-acetophenon ein-

[37]) I. Lister und R. Robinson: Journ. chem. Soc. London. 101, I. 1307 (1912).
[38]) ebda. 1308.
[39]) K. Kindler und W. Peschke. Ber. deutsche pharm. Ges. 269, S. 581 ff. (1931).

mal 4 Stunden, ein zweites Mal (der Eisessig war anderer Herkunft) 48 Stunden. Selbst bei Verwendung des besten Eisessigs von Merck betrug die Hydrierdauer mindestens 24 Stunden, meistens aber mehr. Die Ausbeute war ca. 50 %. Bei der Herstellung kleiner Mengen ist die Methode, ohne Ueberdruck und mit 2%iger Pd-Tierkohle zu hydrieren, also wohl anwendbar.

Da aber eine größere Menge Ausgangsprodukt nötig war, wurden 27 g ω-Amino-p-methoxy-acetophenon auf dem gewöhnlichen Wege aus Acetylanisol [40]) über die Stufe der Isonitrosoverbindung [41]) und Reduktion derselben mit Zinnchlorür und konzentrierter Salzsäure hergestellt. Die Kondensation mit Rhodankali wurde anfänglich durch Eindampfen der wässrigen Lösung auf dem Wasserbade vorgenommen, allerdings verharzte hierbei ein beträchtlicher Teil, sodaß es sich als zweckmäßig erwies, im Vakuum einzudampfen. Im Gegensatz zu den bisher dargestellten Merkaptanen war das 4(5)-(p-Methoxy-phenyl)-imidazol-2-merkaptan in Wasser leicht löslich. Deshalb wurde der Rückstand mehrmals mit absolutem Alkohol ausgezogen, das Merkaptan löste sich, während Kaliumchlorid zurückblieb. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene gedampft; es hinterblieb eine schwach gelblich gefärbte Kristallmasse. Zur Analyse wurde ein Teil in absolutem Alkohol gelöst und mit Aether wieder ausgefällt. Nadeln. Schmp. 128°—129°. Trocknen der Analysensubstanz im Vakuumexsikkator.

4,68 mg Subst.: 0,543 ccm N_2 (18° 753 mm)
$C_{10}H_{10}ON_2S$. Ber. N=13,54 Gef. N=13,25
5,81 mg Subst.: 6,65 mg $BaSO_4$
Ber. S=15,52 Gef. S=15,73.

4(5)-(p-Methoxy-phenyl)-imidazol-pikrat.

Da bei verschiedenen Oxydationsversuchen mit verdünnter Salpetersäure — die aber sämtlich mißlangen, teils trat eine Zerstörung des Imidazolkerns ein, teils wurden nur harzige Produkte erhalten — die Hauptmenge des Merkaptans verbraucht worden war, stand zuletzt nur noch 1 g zur Verfügung. Diese Menge wurde nach der Vorschrift von Pyman [42]) auf

[40]) F. Straus, A. 374, S. 139 (1910).
[41]) W. Borsche u. C. Walter, B. 59, I, S. 466 (1926).
[42]) F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London. 99. II. S. 2175 (1911).

dem siedenden Wasserbade ½ Stunde in wässriger Lösung mit Eisen-III-chlorid behandelt und das entstandene 4(5)-(p-Methoxyphenyl)-imidazol mit der berechneten Menge Pikrinsäure als Pikrat gefällt. Rohausbeute aus 1 g Merkaptan 1,7 g. Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle. Gelbe Nadeln. Schmp. 173°. Trocknen im Vakuumexikkator. Die Verbindung scheint 1 Mol. Kristallwasser zu enthalten.

2,26 mg Subst.: 0,322 ccm N_2 (20° 753 mm)

$C_{16}H_{13}O_8N_5 . H_2O$ Ber. N=16,6 Gef. N=16,22.

Aus dem Pikrat wurde durch Lösen in salzsäurehaltigem Eisessig und Ausfällen mit Aether das Chlorhydrat hergestellt. Umkristallisieren durch Lösen in heißem Alkohol unter Zusatz von Tierkohle, Filtrieren und Versetzen mit Aether. Farblose Nadeln. Schmp. 197°—198°. Ausbeute ungefähr 0,3 g. Farbe mit Hämin: dunkelrot.

Da diese geringe Menge zu den Messungen gerade ausreichte, konnte die Substanz nicht mehr analysiert werden.

4(5)-(o- und p-Amino-phenyl)-imidazol.

Die Darstellung dieser Verbindungen wurde bereits von Balaban und King[43]) ausgeführt. Sie reduzierten die entsprechenden Nitroverbindungen[44]) in salzsaurer Lösung mittels Zinnchlorür. Da dieser Weg aber recht umständlich ist und auch keine guten Ausbeuten liefert, wurde versucht, die Nitroverbindungen katalytisch zu reduzieren. 0,5 g Substanz wurden mit 0,5 g 2%iger Pd-Tierkohle in Eisessig hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war. Dann wurde sofort in mit Salzsäuregas gesättigten Eisessig hineinfiltriert. Das 4(5)-(p-Amino-phenyl)-imidazol-dichlorhydrat fiel sofort aus, während die entsprechende o-Verbindung sich in salzsäurehaltigem Eisessig als leicht löslich erwies und erst auf Zugeben von Aether ausfiel. Nach dem Abfiltrieren wurde mit Aether mehrmals ausgewaschen und auf dem Wasserbade getrocknet. Die Schmp. waren die gleichen, wie bei Balaban und King angegeben. Ausbeute fast quantitativ.

---

[43]) I. E. Balaban u. H. King, Jour. chem. Soc. London. 127, II. 2701. (1925).

[44]) R. L. Grant, u. F. L. Pyman. Jour. chem. Soc. London 119, II. 1897. (1921).

4-(p-Amino-phenyl)-5-amino-imidazol. [45])

Wurde auf die gleiche Weise — wie oben beschrieben — aus 4-(p-Nitro-phenyl)-5-nitro-imidazol [45]) durch Hydrieren mit 2%iger Pd-Tierkohle hergestellt.

4,5-Dimethyl-imidazol.

Die Darstellung dieser Verbindung wurde anfänglich nach der alten Vorschrift von K ü n n e [46]) versucht. Da aber die Ausbeute zu wünschen übrig ließ, wurde folgender Weg eingeschlagen: 1,3 g 4,5-Dimethyl-imidazolyl-merkaptan [47]) wurden nach der Angabe von P y m a n n [48]) mit der berechneten Menge Eisen-III-chlorid ½ Stunde auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Dann wurden 20 ccm 10%ige Natriumkarbonatlösung hinzugefügt, darauf eine Lösung von 2,3 g Pikrinsäure in heißem Wasser. Nach dem Erkalten wurde das 4,5-Dimethyl-imidazol-pikrat abfiltriert und aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Dann löste man unter Erwärmen in salzsäurehaltigem Eisessig und versetzte mit Aether. Das 4,5-Dimethyl-imidazol-chlorydrat fiel aus und wurde nach dem Abfiltrieren aus Alkohol und Aether umkristallisiert. Zur Analyse wurde die Substanz auf dem Wasserbade getrocknet.

6,81 mg Subst.: 1,201 ccm N_2 (17° 763 mm).

$C_5H_9N_2Cl$. Ber. N=21,02 Gef. N=20,76.

Neue Methode zur Darstellung des 2,5-Dibrom-4-phenyl-imidazols.

Bei Versuchen, eine Nitrierung des 2,5-Dibrom-4-phenyl-imidazols zu erreichen, die aber trotz mannigfacher Variierung der Versuchsbedingungen mißlang, kam es wiederholt vor, daß das nach P y m a n [49]) dargestellte 2,5-Dibrom-Derivat durch wenig Harz verunreinigt war, welches dem Bromprodukt äußerst zäh anhaftete und auch durch wiederholtes Umkristallisieren nicht zu entfernen war. So wurde bei einem 3 mal umkristallisierten Produkt ein Schmp. von 188° festgestellt, während P y m a n 198° angibt. Deshalb wurde folgende neue Methode zur Herstel-

[45]) R. L. Grant, u. F. L. Pyman. l. c.
[46]) H. Künne. B. 28, II. 2036. (1895).
[47]) H. Künne. l. c.
[48]) F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London. 99, II. S. 2175 (1911).
[49]) F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London. 127, I 573, 1925.

lung des Bromderivates ausgearbeitet: 1 g 4(5)-Phenyl-imidazol wird in der zureichenden Menge Eisessig gelöst, dazu 2 g Natriumacetat. Eine Lösung von 1 ccm Brom in 5 ccm Eisessig wird tropfenweise zu der vorherigen hinzugegeben. Zur Entfernung des überschüssigen Broms wird bis zur Entfärbung mit festem Natriumbisulfit versetzt. Dann verdünnt man mit Wasser; das ausgefallene 2,5 Dibrom-4-phenyl-imidazol wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und nach dem Trocknen auf dem Wasserbade der Schmelzpunkt bestimmt. Das Rohprodukt schmolz zwischen 195° und 197°, war also praktisch rein. Aus der Mutterlauge kann durch Stehenlassen noch etwas Bromderivat erhalten werden. Gesamtausbeute 1,6 g.

Sämtliche Stickstoff-, Schwefel- und Chloranalysen wurden als Mikrobestimmungen nach P r e g l [50]) ausgeführt und zwar die Stickstoffanalysen nach dem Mikro-Dumas, die Schwefel- und Chlorbestimmungen nach dem Mikro-Carius-Verfahren. Nur die Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte wurden nach der Halbmikromethode [51]) bestimmt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. W. Langenbeck, der mir das Thema dieser Arbeit gab und mich bei ihrer Durchführung stets in liebenswürdiger Weise unterstützte, möchte ich meinen ergebensten Dank aussprechen.

Dem Direktor des Chemischen Instituts, Herrn Geheimrat Prof. Dr. R. Schenck, danke ich gleichfalls für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

---

[50]) F. Pregl. Die quantitative organische Mikroanalyse.
[51]) Orthner-Reichel, Organisch-chemisches Praktikum.

Lebenslauf.

Als Sohn des Oberlehrers Prof. Dr. Otto Rottig wurde ich, Walter Rottig, am 12. Februar 1908 zu Hagen i. W. geboren. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1917 in die Sexta des Städtischen Realgymnasiums und Gymnasiums ein und bestand an der gleichen Schule Ostern 1926 die Reifeprüfung. Nach halbjähriger praktischer Arbeit begann ich im Herbst 1926 an der Technischen Hochschule Berlin das Studium der Elektrotechnik. Ostern 1929 wechselte ich das Studienfach und begann in Münster Chemie zu studieren. Dort bestand ich im Dezember 1930 das erste und im März 1932 das zweite Verbandsexamen.